



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/60, 9/20, 9/28	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/16451 (43) Date de publication internationale: 22 juin 1995 (22.06.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01236 (22) Date de dépôt international: 14 décembre 1993 (14.12.93) (71)(72) Déposant et inventeur: GOUCHET, Franck, Arno [FR/FR]; 15, rue de la Vallée-du-Chat, Boîte postale 22, F-45150 Jargeau (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FESSI, Hatem [FR/FR]; 3, rue Friant, F-75014 Paris (FR). PUISIEUX, Francis [FR/FR]; 66, rue de Strasbourg, F-94700 Maisons- Alfort (FR).	(81) Etats désignés: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: TABLETS FOR THE CONTROLLED RELEASE OF 4-ASA (54) Titre: COMPRIMES A LIBERATION CONTROLEE DE 4-ASA (57) Abstract The present invention relates to a new galenic form of amino-4-hydroxy-2-benzoic acid, which is a potent non steroid anti-inflammatory substance known as 4-ASA. The tablets can be orally administered in order to provide for the controlled release of 4-ASA. The tablets are comprised of the active substance (4-ASA) which is distributed homogeneously in a hydrophilic matrix covered with a gastro-resistant coating. The gastro-resistant coating of the tablets impedes any direct contact between the active substance and the gastric mucosa thereby making it possible to avoid irritation of the gastric mucosa and to protect the active substance against gastric fluids. The gastro-resistant coating is selected among acrylic derivatives. The hydrophilic matrix, once removed of its coating as soon as it has reached the duodenum, behaves as a controlled release drug which releases regularly the active substance in the small intestine, the ileum, the colon and the ampulla recti. The hydrophilic polymers are selected among cellulose derivatives. (57) Abrégé La présente invention concerne une nouvelle forme galénique de l'acide amino 4 hydroxy 2 benzoïque, anti-inflammatoire non stéroïdien puissant connu sous le nom de 4-ASA: il s'agit de comprimés administrables par voie orale permettant la libération contrôlée du 4-ASA. Les comprimés sont constitués de la substance active (4-ASA) répartie de façon homogène dans une matrice hydrophile recouverte d'un enrobage gastro-résistant. L'enrobage gastro-résistant du comprimé empêche tout contact direct entre la substance active et la muqueuse gastrique, ce qui permet, d'une part, d'éviter l'irritation de la muqueuse gastrique et, d'autre part, de protéger la substance active des fluides gastriques. L'enrobage gastro-résistant est choisi parmi les dérivés acryliques. La matrice hydrophile, dégagée de son enrobage dès le duodénum, se comporte alors comme une forme à libération contrôlée relâchant régulièrement la substance active dans l'intestin grêle, l'iléon, le colon et l'ampoule rectale. Les polymères hydrophiles sont choisis parmi les dérivés cellulosiques.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMPRIMES A LIBERATION CONTROLEE DE-4-ASA

La présente invention concerne une nouvelle forme galénique de l'acide amino 4 hydroxy 2 benzoïque qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien puissant connu sous le nom de 4-ASA.

5 Le 4-ASA est utilisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique et des formes basses de la maladie de Crohn. Il existe actuellement un produit à base de 5-ASA utilisé pour la même thérapie (comprimé enrobé à l'éthylcellulose). Différentes études ont montré l'action comparable du 4-ASA et du 5-ASA. Le 5-ASA est un produit cher, difficile à synthétiser et chimiquement instable. Le 4-ASA procure une alternative au 5-ASA dans le
10 traitement des rectocolites hémorragiques.

Nous avons pris comme comprimé de comparaison une spécialité de 5-ASA commercialisé en France : le PENTASA^R.

Le PENTASA^R comprimé contient des microgranules de 1 mm de 5-ASA enrobés par une membrane d'éthylcellulose qui sont compactés pour réaliser le comprimé. Les
15 microgranules de 5-ASA sont libérés, toujours théoriquement enrobés d'éthylcellulose, dans l'estomac. Ils suivent le trajet intestinal avec un profil de libération du principe actif pH dépendant, de telle sorte que celle-ci débute dès l'estomac. La libération du 5-ASA *in vitro* à température constante (37°C) révèle qu'à pH = 7,5, 90 % du 5-ASA diffusent à travers la membrane semi-perméable sur toute la longueur du tractus intestinal. Environ 60
20 % du 5-ASA sont libérés dans l'intestin grêle, la quantité restante l'étant dans le côlon.

Il est particulièrement intéressant de pouvoir disposer d'une forme galénique administrable par voie orale permettant la libération progressive du 4-ASA, en interdisant la libération de principe actif avant pH = 5,5, c'est à dire avant d'avoir atteint le duodénum, ce qui permet une protection de la muqueuse gastrique contre l'effet irritant du principe
25 actif et une protection du principe actif contre la dégradation en milieu acide.

Il a été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que l'on peut réaliser des comprimés qui permettent de contrôler la cinétique de libération du principe actif.

Selon la présente invention, les comprimés sont constitués de la substance active (4-ASA) répartie de façon homogène dans une matrice hydrophile recouverte d'un enrobage gastro-résistant.

L'enrobage gastro-résistant empêche tout contact direct entre la substance active et la muqueuse gastrique, ce qui permet, d'une part, d'éviter l'irritation de la muqueuse gastrique et, d'autre part, de protéger la substance active des fluides gastriques.

La désagrégation de l'enrobage gastro-résistant s'effectue dès le duodénum.

Dès la mise en contact avec les liquides intestinaux, la matrice hydrophile dégagée de son enrobage peut alors se comporter comme une forme à libération contrôlée.

Le fonctionnement de la matrice hydrophile peut être schématiquement décomposé en 4 phases :

1. sous l'effet des fluides intestinaux, les particules de principe actif à la surface du comprimé vont se dissoudre et constituer ainsi la dose d'attaque,
2. l'eau pénètre vers l'intérieur en entraînant un gonflement de la matrice et la formation de la barrière gélifiée,
3. l'eau dissout la substance active,
4. la substance active dissoute diffuse hors de la forme.

Pour que la matrice hydrophile puisse fonctionner convenablement, il est nécessaire que le gonflement du polymère hydrophile soit capable de créer une barrière gélifiée superficielle sans provoquer la désagrégation rapide du comprimé. Parmi les paramètres importants, peuvent être cités la viscosité du polymère hydrophile en solution aqueuse, son poids moléculaire, sa vitesse de gélification ainsi que sa concentration dans le comprimé.

Il est donc particulièrement intéressant d'utiliser un polymère hydrophile dont la viscosité en solution aqueuse soit élevée mais compatible avec l'établissement de la barrière gélifiée superficielle dans un temps convenable. De plus le polymère hydrophile doit être compatible avec la substance active et être pharmaceutiquement acceptable.

Les polymères hydrophiles qui conviennent particulièrement bien sont choisis parmi

les dérivés cellulosiques tels que l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, les dérivés acryliques tels que le Carbopol^R 934 P.

Parmi les différents polymères hydrophiles, on peut utiliser plus particulièrement l'hydroxypropylméthylcellulose, ou Methocel K 100 (Corlorcon), celui-ci pouvant être utilisable en compression directe.

Le talc sera utilisé pour ses propriétés lubrifiantes (antiadhérent).

Le stéarate de magnésium est un lubrifiant de compression (anti-friction).

L'aérosil jouera le rôle de régulateur d'écoulement, facilitant le bon écoulement du grain dans la matrice, gage d'une bonne régularité du poids du comprimé.

Une formule est mise au point avec une faible quantité d'excipients car le principe actif occupe déjà un grand volume (un diluant n'est donc pas nécessaire). Les habitudes thérapeutiques actuelles montrent en effet qu'on traite les malades avec plusieurs comprimés de 500 mg par jour (en général 4 à 6 comprimés par jour).

Dans un premier temps, les comprimés seront fabriqués par compression directe.

La formule du comprimé obtenu est la suivante :

4-ASA	500 mg	
HPMC K 100	100 mg	(20 %)
Talc	5 mg	(1 %)
Stéarate de Mg	2,5 mg	(0,5 %)

Selon les méthodes de la Pharmacopée, la poudre subit les tests d'écoulement et de tassement; les comprimés subissent les tests de friabilité, de dissolution, de poids moyen et de dureté.

La poudre présente un inconvénient majeur : l'écoulement est très irrégulier, donc la poudre manque de fluidité. D'autre part, les comprimés subissent une perte de poids lors du test de friabilité supérieure à 1 %, ce qui n'est pas acceptable pour des comprimés fabriqués en vue d'un enrobage. Les essais de dissolution montrent bien que nous sommes

en présence d'une matrice.

Dans un deuxième temps, des modifications sont apportées :

- * de l'aérosil est utilisé pour améliorer l'écoulement
- * les comprimés sont fabriqués par granulation sèche et non plus par compression directe. C'est la seule voie possible, le principe actif étant très sensible à l'humidité et à la chaleur.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, montre la mise en pratique de l'invention.

La formule du comprimé est la suivante :

10	4-ASA	79,9 %
	HPMC K 100	16,0 %
	Talc	0,8 %
	Stéarate de Mg	0,4 %
		+ 1,0 %
15	Aérosil	1,9 %
	pour un comprimé	100,0 %

Schéma de la compression par granulation sèche :

PRINCIPE ACTIF

5	Mélange		+ Polymère hydrophile
			+ Stéarate de Mg
			+ Talc
			+ Aérosil

MELANGE PULVERULENT

Compression

BRIQUETTES

10 **Broyage - tamisage**

GRAIN

Mélange + Stéarate de Mg

GRAIN LUBRIFIE

Compression

15 COMPRIMES

Cette formule est satisfaisante après les tests de tassement et d'écoulement effectués sur la poudre, et après les tests de dureté, de friabilité, de dissolution et de poids moyen effectués sur les comprimés.

Le comprimé libère 96 % du principe actif en 4 heures avec une dissolution à
20 pH = 7,5. Au bout de 5 heures, 100 % du principe actif est libéré.

Le caractère irritant du 4-ASA vis à vis de la muqueuse gastrique, commun à tous les salicylates, conduit à choisir un enrobage gastro-résistant qui protégera le principe actif et la muqueuse gastrique, et donnera au comprimé un aspect plus agréable. Cet enrobage permet aussi la protection du principe actif vis à vis du suc gastrique. Pour l'enrobage des matrices de 4-ASA, il sera employé un polymère utilisable en milieu organique, afin d'éviter les problèmes posés par l'humidité (matrice hydrophile, hydrolyse du principe actif) et le séchage à la chaleur des dispersions aqueuses.

Parmi les polymères gastro-résistants utilisables en milieu organique, les dérivés acryliques correspondent le mieux aux exigences du comprimé de 4-ASA. La gamme de l'Eudragit^R (Röhm-Pharma) permet un grand choix de pH de dissolution, modulables suivant les quantités d'Eudragit^R L et d'Eudragit^R S associées.

- 5 L'Eudragit^R S100 est un polymérisat anionique synthétisé à partir d'esters éthyliques composé d'acide méthacrylique et d'ester méthylique d'acide méthacrylique, il est insoluble dans les acides et dans l'eau pure. Il est entérosoluble à partir de pH = 7. C'est une poudre blanche, très fine et fluide, à odeur légèrement aromatique. Les solvants sont de préférence l'isopropanol, l'acétone et l'éthanol ainsi que les mélanges à parts égales
- 10 acétone / isopropanol ou isopropanol / chlorure de méthylène ou bien un mélange 60/40 éthanol / eau.

- L'Eudragit^R L100-55 est un polymérisat anionique synthétisé à partir d'esters éthyliques de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique. Il est insoluble dans l'acide et dans l'eau pure. Il est entérosoluble à partir de pH = 5,5. C'est une poudre blanche, assez
- 15 fine, fluide, à odeur légèrement aromatique. Les solvants sont de préférence l'isopropanol, le méthanol, l'éthanol et l'acétone ainsi que les mélanges solvants : acétone / isopropanol dans la proportion 60/40 et isopropanol / eau dans la proportion 60 / 40.

- Le phtalate de diéthyle est un plastifiant dont le rôle est d'augmenter la flexibilité des macromolécules et de permettre la formation d'un film souple présentant une bonne
- 20 résistance mécanique.

Le talc est utilisé comme anti-adhérent pour éviter le collage.

Après différents essais (désintégration, gonflement et dissolution) et des études de comportement des comprimés en milieu acide et alcalin, c'est l'Eudragit^R L100-55 qui apparaît être le polymère le mieux adapté au but recherché.

Une des formules d'enrobage pour 1000 g de comprimé non enrobé est la suivante :

	Isopropanol	132,75 g
	Acétone	88,92 g
	Eudragit ^R L100-55	12,82 g
5	Phtalate de diéthyle	1,20 g
	Talc	2,82 g
	Sédisperse ^R	2,30 g

Les essais ont montré qu'on obtient des formules satisfaisantes lorsque les comprimés contiennent :

- 10
- de 40 à 90 %, et de préférence de 60 à 80 %, en poids de 4-ASA,
 - de 10 à 40 %, et de préférence de 15 à 25 %, en poids de polymère hydrophile,
 - de 0,5 à 5 %, et de préférence de 1 % à 2,5 % en poids, d'enrobage gastro-résistant.

15 Une formule retenue pour le comprimé de 4-ASA à libération contrôlée est la suivante :

	4-ASA	500 mg	
	HPMC K 100	100 mg	
	Talc	5 mg	
	Stéarate de Mg	2,5 mg	
20		+ 6,2 mg	
	Aérosil	12,15 mg	
	Eudragit ^R L100-55	8,03 mg	} pourcentage de vernis correspondant à 1,9 % de la masse du produit comprimé
	Phtalate de diéthyle	0,75 mg	
	Talc	1,77 mg	
25	Sédisperse ^R	1,44 mg	

La vitesse de dissolution d'un tel comprimé à libération contrôlée dosé à 500 mg de 4-ASA selon la technique USP au panier tournant avec changement de milieu donne les résultats suivants (tableau 1) :

TABLEAU 1

MILIEU DE DISSOLUTION	TEMPS DE PRELEVEMENT	POURCENTAGE DE 4-ASA DISSOUS	
		matrice hydrophile non enrobée	matrice hydrophile enrobée
pH = 1	30 minutes	0	0
	60 minutes	0	0
	2 heures	< 2 %	0
pH = 7,5 ± 1	0 h 30	23 %	0
	1 h	32 %	0
	1 h 30	46 %	0
	2 h	54 %	0
	2 h 30	62 %	1 %
	3 h	75 %	4 %
	4 h	96 %	11 %
	5 h	100 %	19 %
	6 h	-	30 %
	7 h	-	42 %
	8 h	-	51 %
	12 h	-	81 %
	16 h	-	95 %

REVENDECATIONS

1. Comprimés administrables par voie orale permettant la libération contrôlée du 4-ASA caractérisés en ce qu'ils sont constitués de 4-ASA dans une matrice hydrophile recouverte d'un enrobage gastro-résistant.
- 5 2. Comprimés selon la revendication 1, caractérisés en ce que la matrice hydrophile est choisie parmi les dérivés de la cellulose.
3. Comprimés selon la revendication 2, caractérisés en ce que les dérivés de la cellulose sont choisis parmi l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropyl-méthylcellulose, la méthylcellulose et la carboxyméthylcellulose.
- 10 4. Comprimés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enrobage gastro-résistant est choisi parmi les dérivés acryliques.
5. Comprimés selon la revendication 4, caractérisés en ce que les dérivés acryliques sont choisis parmi les polymérisats anioniques synthétisés à partir d'esters éthyliques de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique.
- 15 6. Comprimés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils contiennent en outre des adjuvants.
7. Comprimés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils contiennent :
 - de 40 à 90 %, et de préférence de 60 à 80 %, en poids de 4-ASA,
 - de 10 à 40 %, et de préférence de 15 à 25 %, en poids de polymère hydrophile,
 - 20 - de 0,5 à 5 %, et de préférence de 1 % à 2,5 % en poids, d'enrobage gastro-résistant.
8. Procédé de préparation de comprimés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare un granulé contenant le 4-ASA, un ou plusieurs polymères hydrophiles et un ou plusieurs adjuvants que l'on compresse pour obtenir des comprimés contenant la quantité requise de 4-ASA, et que l'on recouvre d'un
25 enrobage gastro-résistant.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. al Application No

PCT/FR 93/01236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/60 A61K9/20 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 453 001 (GIULIANI S.P.A.) 23 October 1991 see claims see page 2, line 29 - line 33 see page 3, line 17 - line 21 see page 3, line 30 - line 34 see example 1 ---	1-8
Y	EP,A,0 375 063 (GIST-BROCADES) 27 June 1990 see claims 1,2,6,9-14 see page 2, line 14 - line 22 see page 3, line 1 - line 6 see page 3, line 19 - line 30 --- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 1994

Date of mailing of the international search report

26.08.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 F (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 93/01236

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 10, 4 September 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 83979k, see abstract & FARMATSIYA,, vol.38, no.3, 1989, MOSCOW,USSR pages 71 - 72 A.D.TADZHIEVA ET AL. 'comparative study of bioavailability of sodium paraaminosalicylate in in vivo experiments' -----	1-8
E	FR,A,2 692 484 (GOUCHET FRANCK ARNO) 24 December 1993 see the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No
PCT/FR 93/01236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0453001	23-10-91	AU-A- 7679891	11-11-91
		WO-A- 9116042	31-10-91
		EP-A- 0524989	03-02-93
		JP-A- 4224517	13-08-92

EP-A-0375063	27-06-90	AU-B- 622745	16-04-92
		AU-A- 4713189	28-06-90
		DE-D- 68909023	14-10-93
		DE-T- 68909023	03-02-94
		JP-A- 2223513	05-09-90

FR-A-2692484	24-12-93	NONE	

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/60 A61K9/20

A61K9/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et :

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 453 001 (GIULIANI S.P.A.) 23 Octobre 1991 voir revendications voir page 2, ligne 29 - ligne 33 voir page 3, ligne 17 - ligne 21 voir page 3, ligne 30 - ligne 34 voir exemple 1 ---	1-8
Y	EP,A,0 375 063 (GIST-BROCADES) 27 Juin 1990 voir revendications 1,2,6,9-14 voir page 2, ligne 14 - ligne 22 voir page 3, ligne 1 - ligne 6 voir page 3, ligne 19 - ligne 30 --- -/--	1-8

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 Août 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26.08.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internat

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

C.(note) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 10, 4 Septembre 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 83979k, voir abrégé & FARMATSIYA,, vol.38, no.3, 1989, MOSCOW,USSR pages 71 - 72 A.D.TADZHIEVA ET AL. 'comparative study of bioavailability of sodium paraaminosalicylate in in vivo experiments' -----	1-8
E	FR,A,2 692 484 (GOUCHET FRANCK ARNO) 24 Décembre 1993 voir le document en entier -----	1-8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Des. internationale No
PCT/FR 93/01236

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0453001	23-10-91	AU-A- 7679891	11-11-91
		WO-A- 9116042	31-10-91
		EP-A- 0524989	03-02-93
		JP-A- 4224517	13-08-92

EP-A-0375063	27-06-90	AU-B- 622745	16-04-92
		AU-A- 4713189	28-06-90
		DE-D- 68909023	14-10-93
		DE-T- 68909023	03-02-94
		JP-A- 2223513	05-09-90

FR-A-2692484	24-12-93	AUCUN	

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 692 484

21 N° d'enregistrement national :

92 07706

51 Int Cl⁵ : A 61 K 9/32, 31/19

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 22.06.92.

30 Priorité :

71 Demandeur(s) : GOUCHET Franck Arno — FR.

72 Inventeur(s) : Gouchet Franck Arno, Fessi Hatem et
Puisieux Francis.

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 24.12.93 Bulletin 93/51.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire :

54 Nouvelle forme galénique de 4-ASA à libération contrôlée.

57 La présente invention concerne une nouvelle forme
galénique de l'acide amino 4 hydroxy 2 benzoïque, anti-
inflammatoire non stéroïdien puissant connu sous le nom
de 4-ASA: il s'agit de comprimés administrables par voie
orale permettant la libération contrôlée du 4-ASA.

Les comprimés sont constitués de la substance active
(4-ASA) répartie de façon homogène dans une matrice hy-
drophile recouverte d'un enrobage gastro-résistant.

L'enrobage gastro-résistant du comprimé empêche tout
contact direct entre la substance active et la muqueuse
gastrique, ce qui permet, d'une part, d'éviter l'irritation de la
muqueuse gastrique et, d'autre part, de protéger la sub-
stance active des fluides gastriques. L'enrobage gastro-
résistant est choisi parmi les dérivés acryliques.

La matrice hydrophile, dégagée de son enrobage dès le
duodénum, se comporte alors comme une forme à libéra-
tion contrôlée relachant régulièrement la substance active
dans l'intestin grêle, l'iléon, le colon et l'ampoule rectale.
Les polymères hydrophiles sont choisis parmi les dérivés
cellulosiques.

FR 2 692 484 - A1



La présente invention concerne une nouvelle forme galénique de l'acide amino 4 hydroxy 2 benzoïque qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien puissant connu sous le nom de 4-ASA.

Le 4-ASA est utilisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique et des formes basses de la maladie de Crohn. Il existe actuellement un produit à base de 5-ASA utilisé pour la même thérapie (comprimé enrobé à l'éthylcellulose). Différentes études ont montré l'action comparable du 4-ASA et du 5-ASA. Le 5-ASA est un produit cher, difficile à synthétiser et chimiquement instable. Le 4-ASA procure une alternative au 5-ASA dans le traitement des rectocolites hémorragiques.

Nous avons pris comme comprimé de comparaison une spécialité de 5-ASA commercialisé en France : le PENTASA^R.

Le PENTASA^R comprimé contient des microgranules de 1 mm de 5-ASA enrobés par une membrane d'éthylcellulose qui sont compactés pour réaliser le comprimé. Les microgranules de 5-ASA sont libérés, toujours théoriquement enrobés d'éthylcellulose, dans l'estomac. Ils suivent le trajet intestinal avec un profil de libération du principe actif pH dépendant, de telle sorte que celle-ci débute dès l'estomac. La libération du 5-ASA *in vitro* à température constante (37°C) révèle qu'à pH = 7,5, 90 % du 5-ASA diffusent à travers la membrane semi-perméable sur toute la longueur du tractus intestinal. Environ 60 % du 5-ASA sont libérés dans l'intestin grêle, la quantité restante l'étant dans le côlon.

Il est particulièrement intéressant de pouvoir disposer d'une forme galénique administrable par voie orale permettant la libération progressive du 4-ASA, en interdisant la libération de principe actif avant pH = 5,5, c'est à dire avant d'avoir atteint le duodénum, ce qui permet une protection de la muqueuse gastrique contre l'effet irritant du principe actif et une protection du principe actif contre la dégradation en milieu acide.

Il a été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que l'on peut réaliser des comprimés qui permettent de contrôler la cinétique de libération du principe actif.

Selon la présente invention, les comprimés sont constitués de la substance active (4-ASA) répartie de façon homogène dans une matrice hydrophile recouverte d'un enrobage gastro-résistant.

L'enrobage gastro-résistant empêche tout contact direct entre la substance active et la muqueuse gastrique, ce qui permet, d'une part, d'éviter l'irritation de la muqueuse gastrique et, d'autre part, de protéger la substance active des fluides gastriques.

La désagrégation de l'enrobage gastro-résistant s'effectue dès le duodénum.

Dès la mise en contact avec les liquides intestinaux, la matrice hydrophile dégagée de son enrobage peut alors se comporter comme une forme à libération contrôlée.

10 Le fonctionnement de la matrice hydrophile peut être schématiquement décomposé en 4 phases :

1. sous l'effet des fluides intestinaux, les particules de principe actif à la surface du comprimé vont se dissoudre et constituer ainsi la dose d'attaque,
2. l'eau pénètre vers l'intérieur en entraînant un gonflement de la matrice et la formation de la barrière gélifiée,
- 15 3. l'eau dissout la substance active,
4. la substance active dissoute diffuse hors de la forme.

Pour que la matrice hydrophile puisse fonctionner convenablement, il est nécessaire que le gonflement du polymère hydrophile soit capable de créer une barrière gélifiée superficielle sans provoquer la désagrégation rapide du comprimé. Parmi les paramètres importants, peuvent être cités la viscosité du polymère hydrophile en solution aqueuse, son poids moléculaire, sa vitesse de gélification ainsi que sa concentration dans le comprimé.

Il est donc particulièrement intéressant d'utiliser un polymère hydrophile dont la viscosité en solution aqueuse soit élevée mais compatible avec l'établissement de la barrière gélifiée superficielle dans un temps convenable. De plus le polymère hydrophile doit être compatible avec la substance active et être pharmaceutiquement acceptable.

Les polymères hydrophiles qui conviennent particulièrement bien sont choisis parmi

les dérivés cellulosiques tels que l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, les dérivés acryliques tels que le Carbopol R 934 P.

Parmi les différents polymères hydrophiles, on peut utiliser plus particulièrement l'hydroxypropylméthylcellulose, ou Methocel K 100 (Corlorcon), celui-ci pouvant être utilisable en compression directe.

Le talc sera utilisé pour ses propriétés lubrifiantes (antiadhérent).

Le stéarate de magnésium est un lubrifiant de compression (anti-friction).

L'aérosil jouera le rôle de régulateur d'écoulement, facilitant le bon écoulement du grain dans la matrice, gage d'une bonne régularité du poids du comprimé.

Une formule est mise au point avec une faible quantité d'excipients car le principe actif occupe déjà un grand volume (un diluant n'est donc pas nécessaire). Les habitudes thérapeutiques actuelles montrent en effet qu'on traite les malades avec plusieurs comprimés de 500 mg par jour (en général 4 à 6 comprimés par jour).

Dans un premier temps, les comprimés seront fabriqués par compression directe.

La formule du comprimé obtenu est la suivante :

4-ASA	500 mg	
HPMC K 100	100 mg	(20 %)
Talc	5 mg	(1 %)
Stéarate de Mg	2,5 mg	(0,5 %)

Selon les méthodes de la Pharmacopée, la poudre subit les tests d'écoulement et de tassement; les comprimés subissent les tests de friabilité, de dissolution, de poids moyen et de dureté.

La poudre présente un inconvénient majeur : l'écoulement est très irrégulier, donc la poudre manque de fluidité. D'autre part, les comprimés subissent une perte de poids lors du test de friabilité supérieure à 1 %, ce qui n'est pas acceptable pour des comprimés fabriqués en vue d'un enrobage. Les essais de dissolution montrent bien que nous sommes

en présence d'une matrice.

Dans un deuxième temps, des modifications sont apportées :

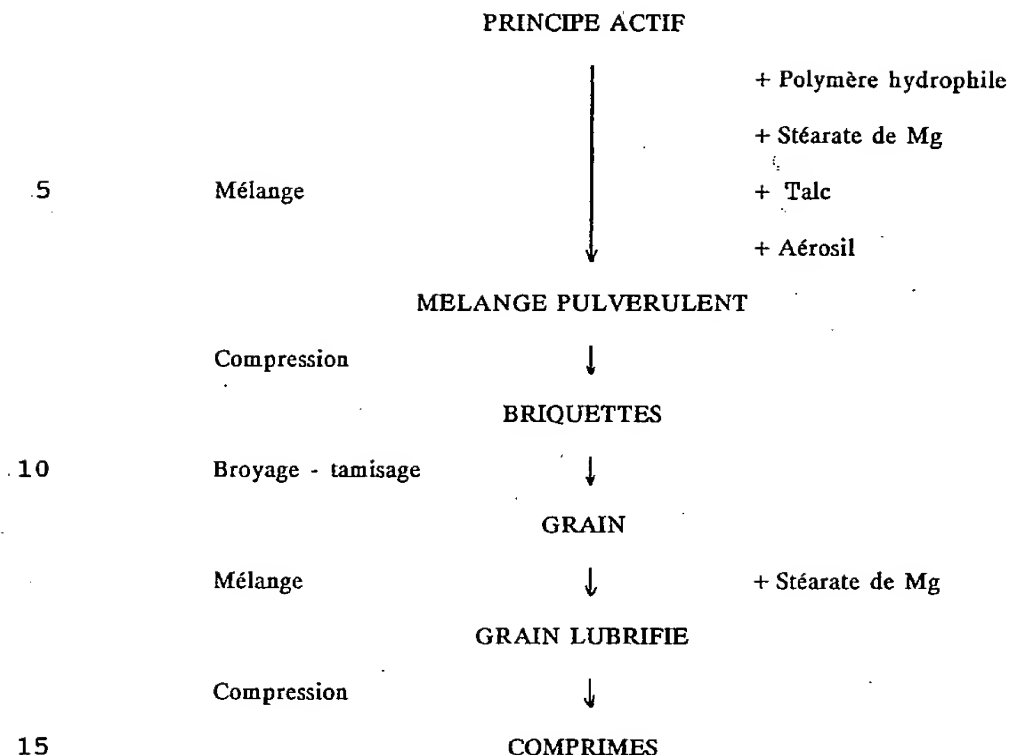
- * de l'aérosil est utilisé pour améliorer l'écoulement
- * les comprimés sont fabriqués par granulation sèche et non plus par compression directe. C'est la seule voie possible, le principe actif étant très sensible à l'humidité et à la chaleur.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, montre la mise en pratique de l'invention.

La formule du comprimé est la suivante :

10	4-ASA	79,9 %
	HPMC K 100	16,0 %
	Talc	0,8 %
	Stéarate de Mg	0,4 %
		+ 1,0 %
15	Aérosil	1,9 %
	pour un comprimé	100,0 %

Schéma de la compression par granulation sèche :



Cette formule est satisfaisante après les tests de tassement et d'écoulement effectués sur la poudre, et après les tests de dureté, de friabilité, de dissolution et de poids moyen effectués sur les comprimés.

Le comprimé libère 96 % du principe actif en 4 heures avec une dissolution à pH = 7,5. Au bout de 5 heures, 100 % du principe actif est libéré.

Le caractère irritant du 4-ASA vis à vis de la muqueuse gastrique, commun à tous les salicylates, conduit à choisir un enrobage gastro-résistant qui protégera le principe actif et la muqueuse gastrique, et donnera au comprimé un aspect plus agréable. Cet enrobage permet aussi la protection du principe actif vis à vis du suc gastrique. Pour l'enrobage des matrices de 4-ASA, il sera employé un polymère utilisable en milieu organique, afin d'éviter les problèmes posés par l'humidité (matrice hydrophile, hydrolyse du principe actif) et le séchage à la chaleur des dispersions aqueuses.

Parmi les polymères gastro-résistants utilisables en milieu organique, les dérivés acryliques correspondent le mieux aux exigences du comprimé de 4-ASA. La gamme de l'Eudragit^R (Röhm-Pharma) permet un grand choix de pH de dissolution, modulables suivant les quantités d'Eudragit^R L et d'Eudragit^R S associées.

5 L'Eudragit^R S100 est un polymérisat anionique synthétisé à partir d'esters éthyliques composé d'acide méthacrylique et d'ester méthylique d'acide méthacrylique, il est insoluble dans les acides et dans l'eau pure. Il est entérosoluble à partir de pH = 7. C'est une poudre blanche, très fine et fluide, à odeur légèrement aromatique. Les solvants sont de préférence l'isopropanol, l'acétone et l'éthanol ainsi que les mélanges à parts égales
10 acétone / isopropanol ou isopropanol / chlorure de méthylène ou bien un mélange 60/40 éthanol / eau.

L'Eudragit^R L100-55 est un polymérisat anionique synthétisé à partir d'esters éthyliques de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique. Il est insoluble dans l'acide et dans l'eau pure. Il est entérosoluble à partir de pH = 5,5. C'est une poudre blanche, assez
15 fine, fluide, à odeur légèrement aromatique. Les solvants sont de préférence l'isopropanol, le méthanol, l'éthanol et l'acétone ainsi que les mélanges solvants : acétone / isopropanol dans la proportion 60/40 et isopropanol / eau dans la proportion 60 / 40.

Le phtalate de diéthyle est un plastifiant dont le rôle est d'augmenter la flexibilité des macromolécules et de permettre la formation d'un film souple présentant une bonne
20 résistance mécanique.

Le talc est utilisé comme anti-adhérent pour éviter le collage.

Après différents essais (désintégration, gonflement et dissolution) et des études de comportement des comprimés en milieu acide et alcalin, c'est l'Eudragit^R L100-55 qui apparaît être le polymère le mieux adapté au but recherché.

Une des formules d'enrobage pour 1000 g de comprimé non enrobé est la suivante :

	Isopropanol	132,75 g
	Acétone	88,92 g
	Eudragit ^R L100-55	12,82 g
5	Phtalate de diéthyle	1,20 g
	Talc	2,82 g
	Sédisperse ^R	2,30 g

Les essais ont montré qu'on obtient des formules satisfaisantes lorsque les comprimés contiennent :

- 10
- de 40 à 90 %, et de préférence de 60 à 80 %, en poids de 4-ASA,
 - de 10 à 40 %, et de préférence de 15 à 25 %, en poids de polymère hydrophile,
 - de 0,5 à 5 %, et de préférence de 1 % à 2,5 % en poids, d'enrobage gastro-résistant.

15 Une formule retenue pour le comprimé de 4-ASA à libération contrôlée est la suivante :

	4-ASA	500 mg	
	HPMC K 100	100 mg	
	Talc	5 mg	
	Stéarate de Mg	2,5 mg	
20		+ 6,2 mg	
	Aérosil	12,15 mg	
	Eudragit ^R L100-55	8,03 mg	} pourcentage de vernis correspondant à 1,9 % de la masse du produit comprimé
	Phtalate de diéthyle	0,75 mg	
	Talc	1,77 mg	
25	Sédisperse ^R	1,44 mg	

La vitesse de dissolution d'un tel comprimé à libération contrôlée dosé à 500 mg de 4-ASA selon la technique USP au panier tournant avec changement de milieu donne les résultats suivants (tableau 1) :

TABLEAU 1

MILIEU DE DISSOLUTION	TEMPS DE PRELEVEMENT	POURCENTAGE DE 4-ASA DISSOUS	
		matrice hydrophile non enrobée	matrice hydrophile enrobée
pH = 1	30 minutes	0	0
	60 minutes	0	0
	2 heures	< 2 %	0
pH = 7,5 ± 1	0 h 30	23 %	0
	1 h	32 %	0
	1 h 30	46 %	0
	2 h	54 %	0
	2 h 30	62 %	1 %
	3 h	75 %	4 %
	4 h	96 %	11 %
	5 h	100 %	19 %
	6 h	-	30 %
	7 h	-	42 %
	8 h	-	51 %
	12 h	-	81 %
	16 h	-	95 %

REVENDICATIONS

1. Comprimés administrables par voie orale permettant la libération contrôlée du 4-ASA caractérisés en ce qu'ils sont constitués de 4-ASA dans une matrice hydrophile recouverte d'un enrobage gastro-résistant.
- 5 2. Comprimés selon la revendication 1, caractérisés en ce que la matrice hydrophile est choisie parmi les dérivés de la cellulose.
3. Comprimés selon la revendication 2, caractérisés en ce que les dérivés de la cellulose sont choisis parmi l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropyl-méthylcellulose, la méthylcellulose et la carboxyméthylcellulose.
- 10 4. Comprimés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enrobage gastro-résistant est choisi parmi les dérivés acryliques.
5. Comprimés selon la revendication 4, caractérisés en ce que les dérivés acryliques sont choisis parmi les polymérisats anioniques synthétisés à partir d'esters éthyliques de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique.
- 15 6. Comprimés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils contiennent en outre des adjuvants.
7. Comprimés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils contiennent :
 - de 40 à 90 %, et de préférence de 60 à 80 %, en poids de 4-ASA,
 - de 10 à 40 %, et de préférence de 15 à 25 %, en poids de polymère hydrophile,
 - 20 - de 0,5 à 5 %, et de préférence de 1 % à 2,5 % en poids, d'enrobage gastro-résistant.
8. Procédé de préparation de comprimés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare un granulé contenant le 4-ASA, un ou plusieurs polymères hydrophiles et un ou plusieurs adjuvants que l'on compresse pour obtenir des comprimés contenant la quantité requise de 4-ASA, et que l'on recouvre d'un
25 enrobage gastro-résistant.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9207706
FA 475304

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	EP-A-0 453 001 (GIULIANI S.P.A.) * revendications * * page 2, ligne 29 - ligne 33 * * page 3, ligne 17 - ligne 21 * * page 3, ligne 30 - ligne 34 * * exemple 1 *	1-8
Y	EP-A-0 375 063 (GIST-BROCADES) * revendications 1-2,6,9-14 * * page 2, ligne 14 - ligne 22 * * page 3, ligne 1 - ligne 6 * * page 3, ligne 19 - ligne 30 *	1-8
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 10 Columbus, Ohio, US; abstract no. 83979k, * abrégé * & FARMATSIYA, vol. 38, no. 3, MOSCOW, USSR pages 71 - 72 A.D.TADZHIEVA ET AL. 'comparative study of bioavailability of sodium paraaminosalicylate in in vivo experiments'	1-8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche 11 MARS 1993		Examinateur SCARPONI U.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 01.82 (P0413)